Utilisation des insulines premix: qui, quand, comment ?

Pr Bruno Estour

Endocrinologie diabète TCA

CHU Saint-Étienne

Université Jean Monnet SAINT-ETIENNE

Conflits d’interêts

- Insuline: Lilly; Novo Nordisk, Sanofi
- Endocrinologie: Ipsen , Novartis
- Consultant: Isis , Nestlé

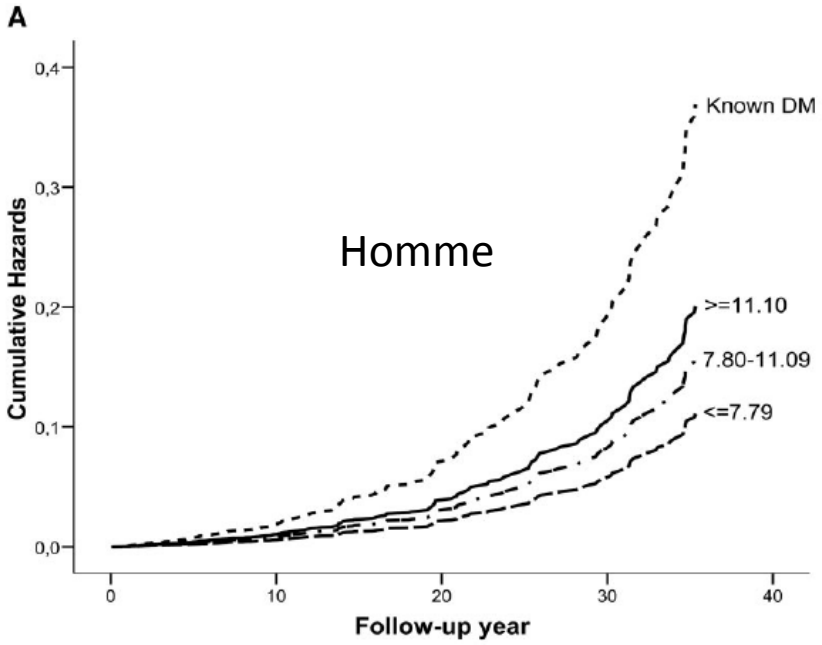
Le diabète de type 2 (DT2) est hétérogène

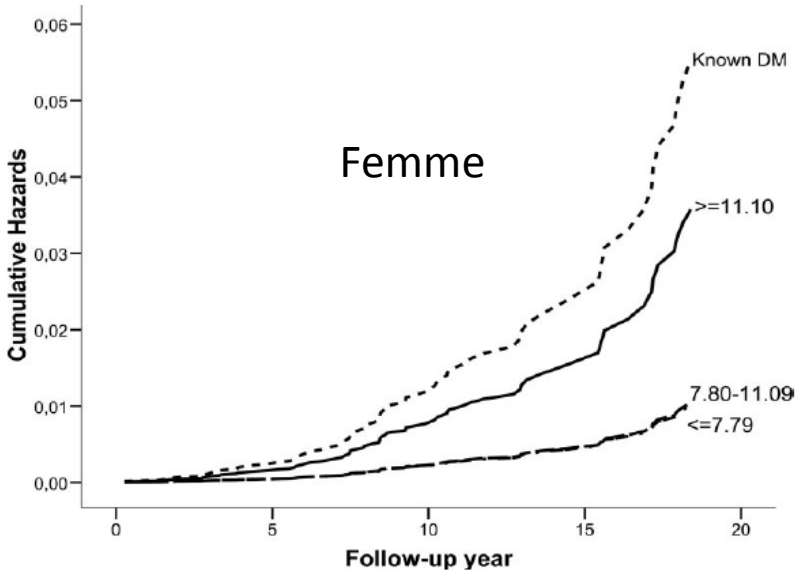
- Poids
- Age
- Génétique : mono ou polygénique
- Génétique et complications
- Risque en fonction de l'ethnie (Pima)
- Rapidité de dégradation IS: Cétose ± rapide
- **Type de glycémie anormale : jeun, pp, les deux**
- **Réponse hétérogène au traitement oral**
- **Insulinosécrétion (IS) et résistance (IR)**

Le diabétique de type 2 est unique

Comparaison entre glycémies à jeun et post HGP 75 g 2h Decode study

Diabetes care 2009





Chez l'homme et chez la femme la glycémie 2h après HGPO est un meilleur prédicteur du risque de complications CV que la glycémie à jeun

5 OPTIONS DE BITHÉRAPIE

Diagnostic

ETAPE 1

Metformine pour tous

ETAPE 2

≥ 6.5% ou 7%

INSULINE

- + efficacité ++++
- + effets propres +
- + effets sur évènements
- ± durabilité
- - injections et contraintes diverses
- - ▲ du poids
- - ▲ hypoglycémie
- - coût élevé possible (dont ASG)

GLP1 analogue

- + efficacité > aux autres bith
- + perte de poids
- + pas d'hypoglycémie
- - injectable ?
- - durabilité à démontrer
- - coût élevé et
- - effets sur événements ?

INHIBITEUR DDP4

- + efficacité = SU et GTZ
- + neutralité pondérale
- + pas d'hypoglycémie
- ± coût moyen à élevé
- - durabilité à démontrer
- - effets sur événements ?

Alfa Glucosidase

- + efficacité en monoth
- + pas prise de poids
- + pas d'hypoglycémie
- ± coût moyen
- - efficacité et tolérance en bithérapie avec Metf.
- durabilité?

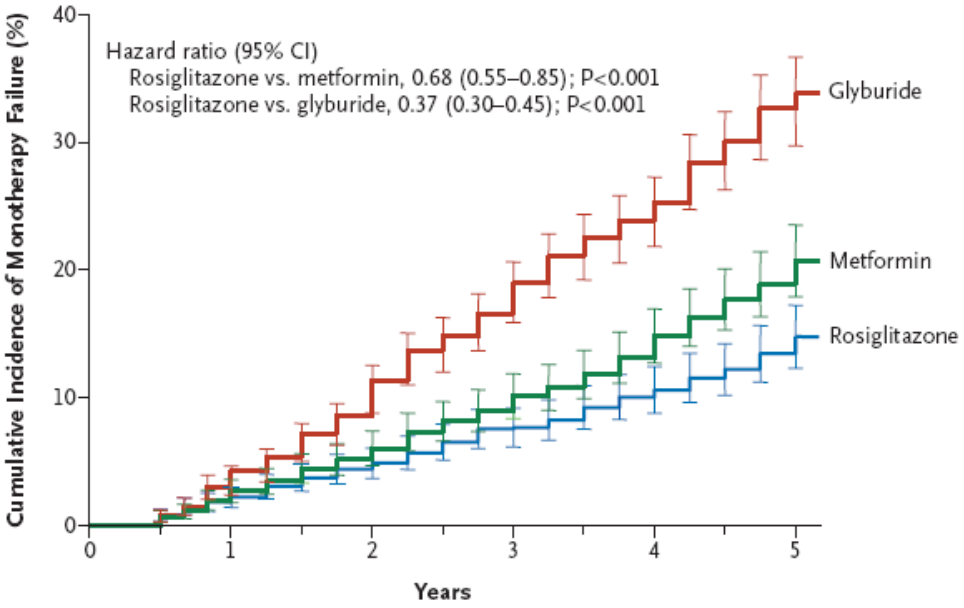
GLITAZONES

- + efficacité = SU ou I.DPP4
- action sur Ins Resistance
- + durabilité démontrée
- ± coût moyen
- - effets CV discutés ?
- - ▲ de poids
- - décompens. des IC

SULFAMIDES

- + efficacité importante
- + bithérapie éprouvée
- ▼ coût sauf ASG
- + recul et effets sur évenemts
- ± discrète prise de poids
- - Durabilité faible
- - Risque hypoglycémie▲

Réponses hétérogènes au traitement
ADOPT: 56 ans < 2 ans 50% HbA_{1C} 7.3%

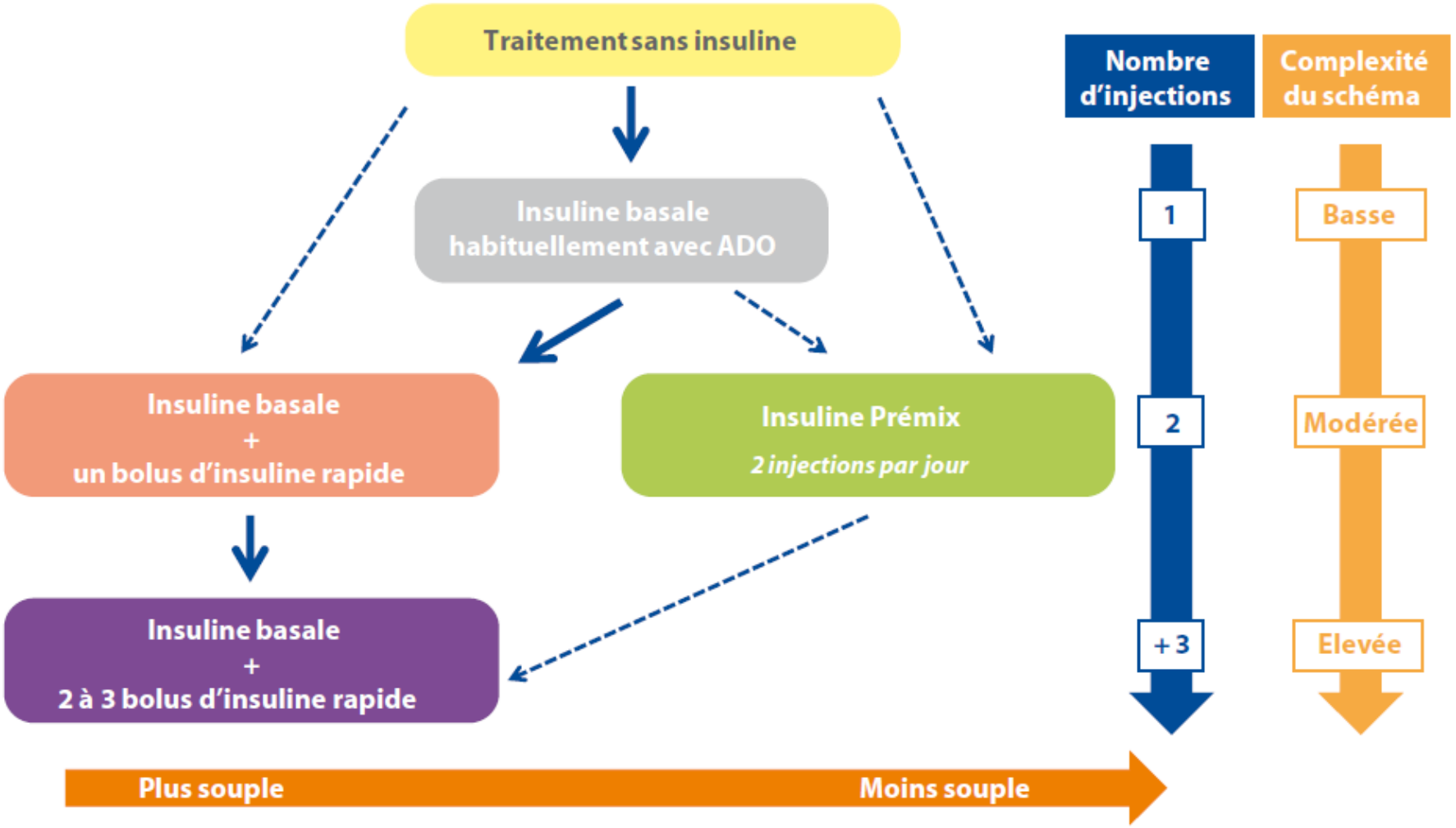


No. at Risk						
Rosiglitazone	1393	1207	1078	957	844	324
Metformin	1397	1205	1076	950	818	311
Glyburide	1337	1114	958	781	617	218

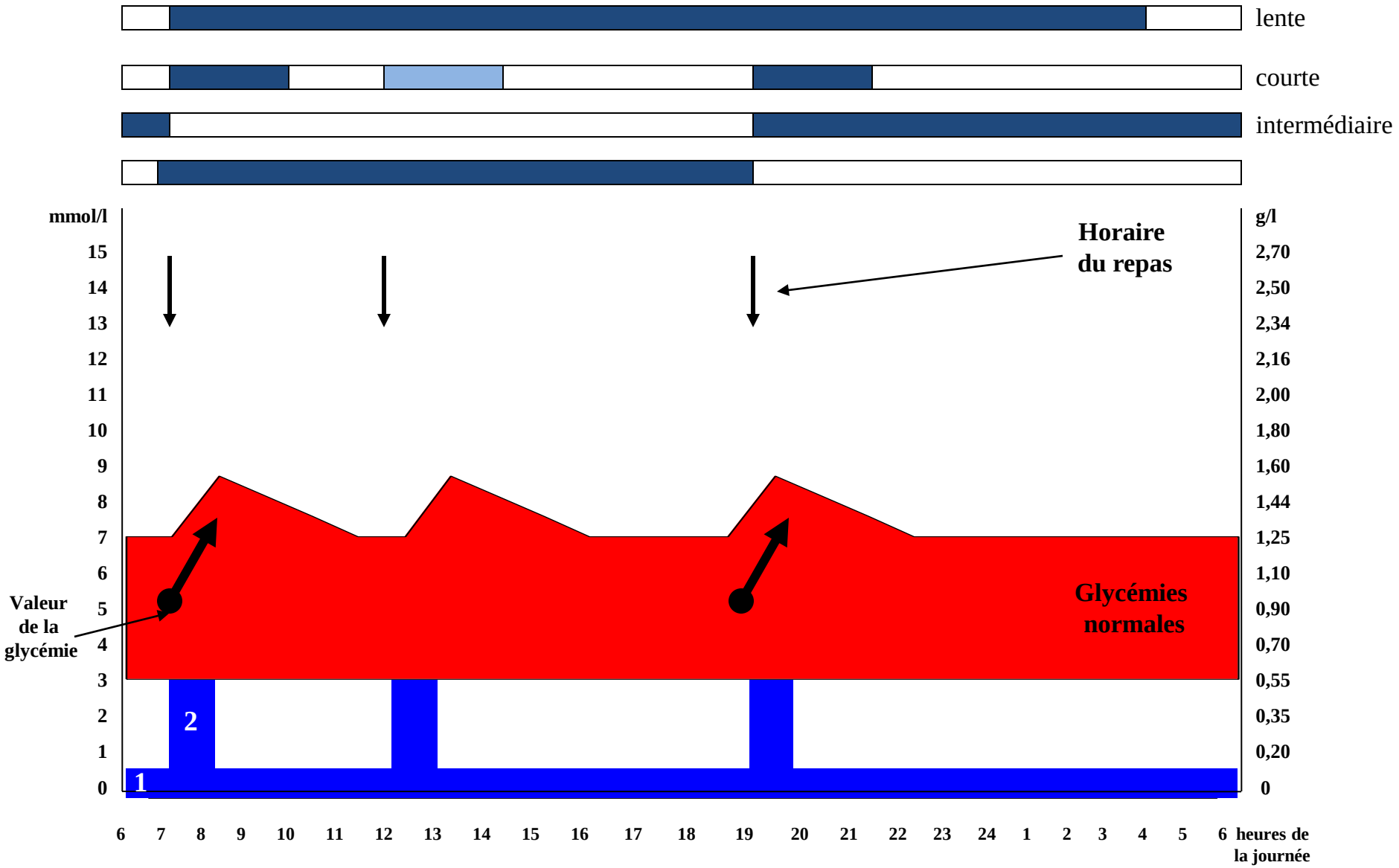
Pourquoi l'échappement thérapeutique : Phénotypage?

E Kahn NEJM 2006

Stratégies de l'insulinothérapie



Insuline mode d'emploi



1-Débit de base
2-Supplémentation

Les études

- Les débits de base: Etude King et autres
- Basal bolus vs Premix: Miao, Rodbart, Prefer et Garber
- Observance thérapeutique
- Premix et insulinorésistance

Etude King : Comparaison de débits de base

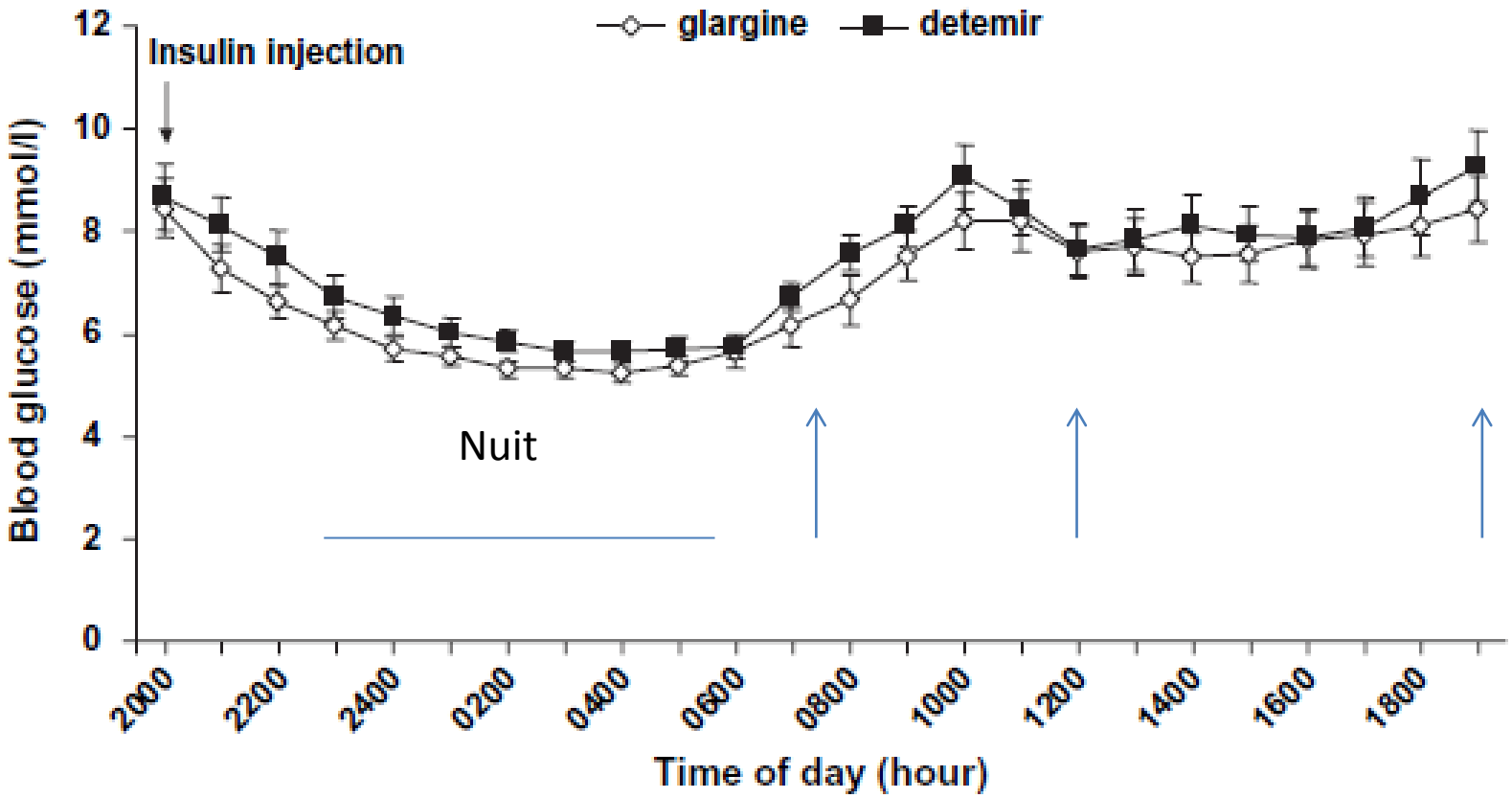
Diabetes Obesity Metab 2009

- 29 DT2 sous ADO
- Etude en double aveugle et cross over: ADO + Detemir vs Glargine
  injectée à 20h (après le repas du soir)
- Objectif glycémique à jeun : ≤ 1,20 g/l
- CGMS de contrôle

Equivalence dans les basales

Etude King

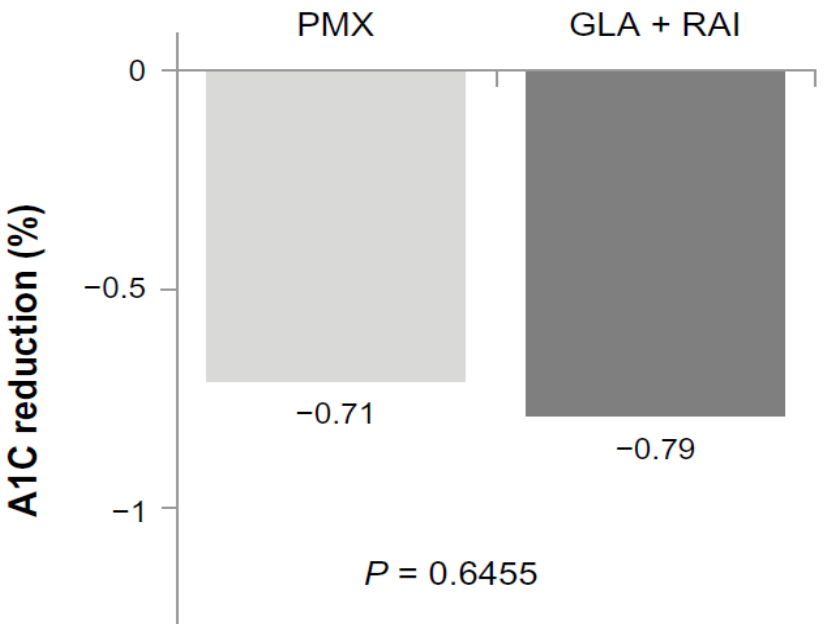
Diabetes Obesity Metab 2009

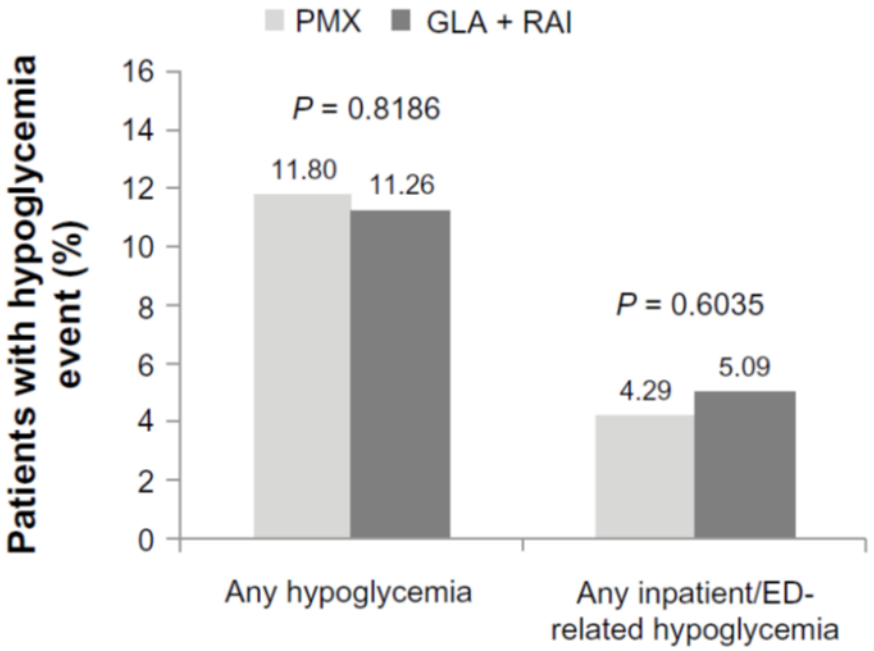


Glargine + vs Premix dans DT2

Miao patient préférence adhérence 2013

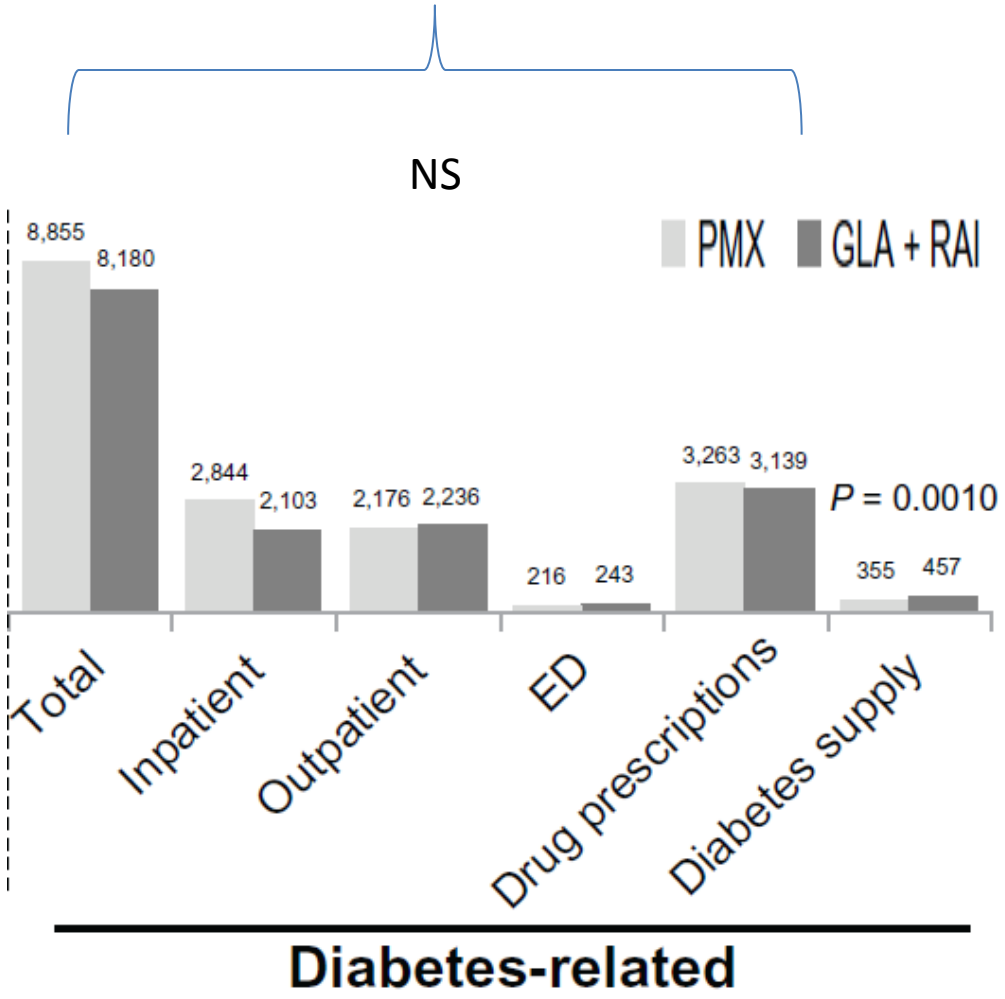
- Patients mal équilibré sous ADO plus glargine
- glargine plus 3 rapides vs
- premix matin et soir
- 373 patients dans chaque groupe suivis 1 an





Glargine + vs Premix dans DT2

Miao patient preference adherence 2013



Non infériorité sur

HbA_{1C} et

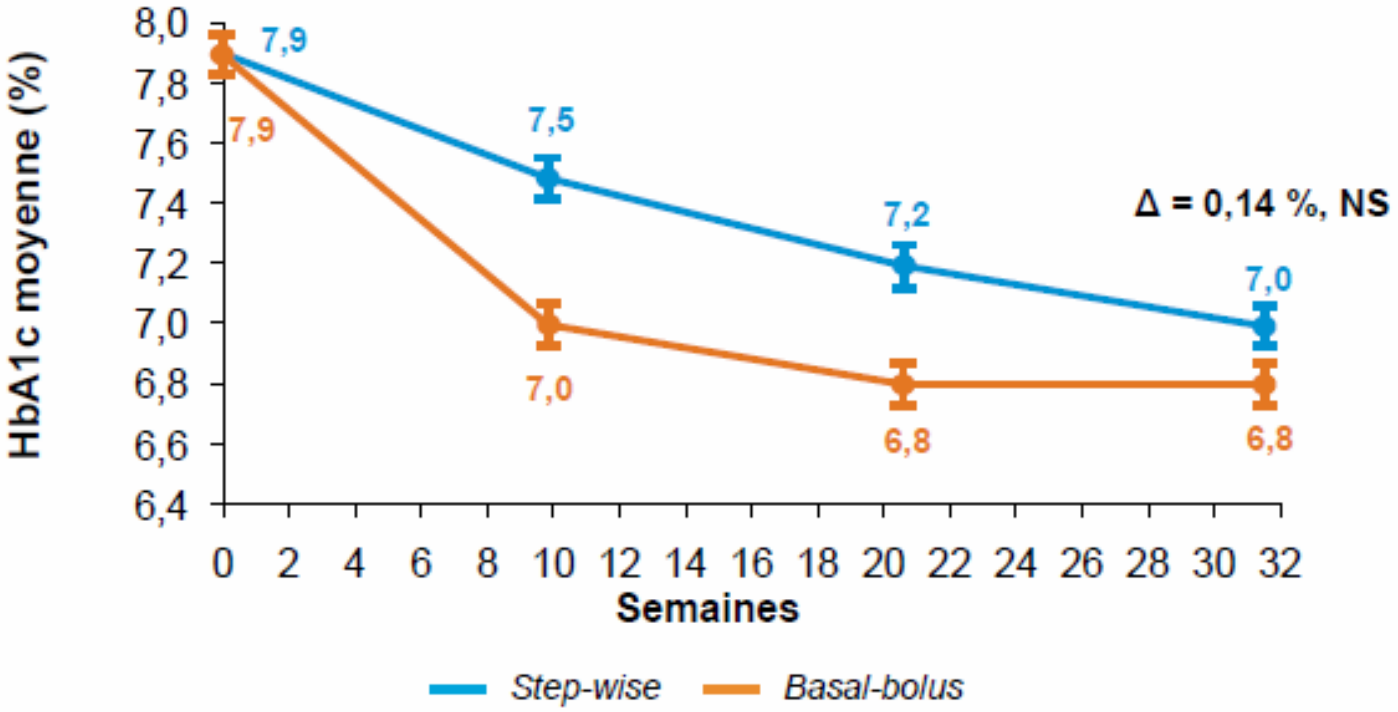
Hypoglycémies et

Coût

Intensification de l'insulinothérapie dans le DT2
(abstract ADA Rodbard)

- 590 DT2 sous ADO plus insuline de base HbA_{1C} < 9%, 34 semaines de suivi
- Basal Bolus par Detemir le soir plus 3 rapides
- Stepwise: Detemir le soir plus Insuline rapide avant le repas le plus important
- Intensification si HbA_{1C} > 7%

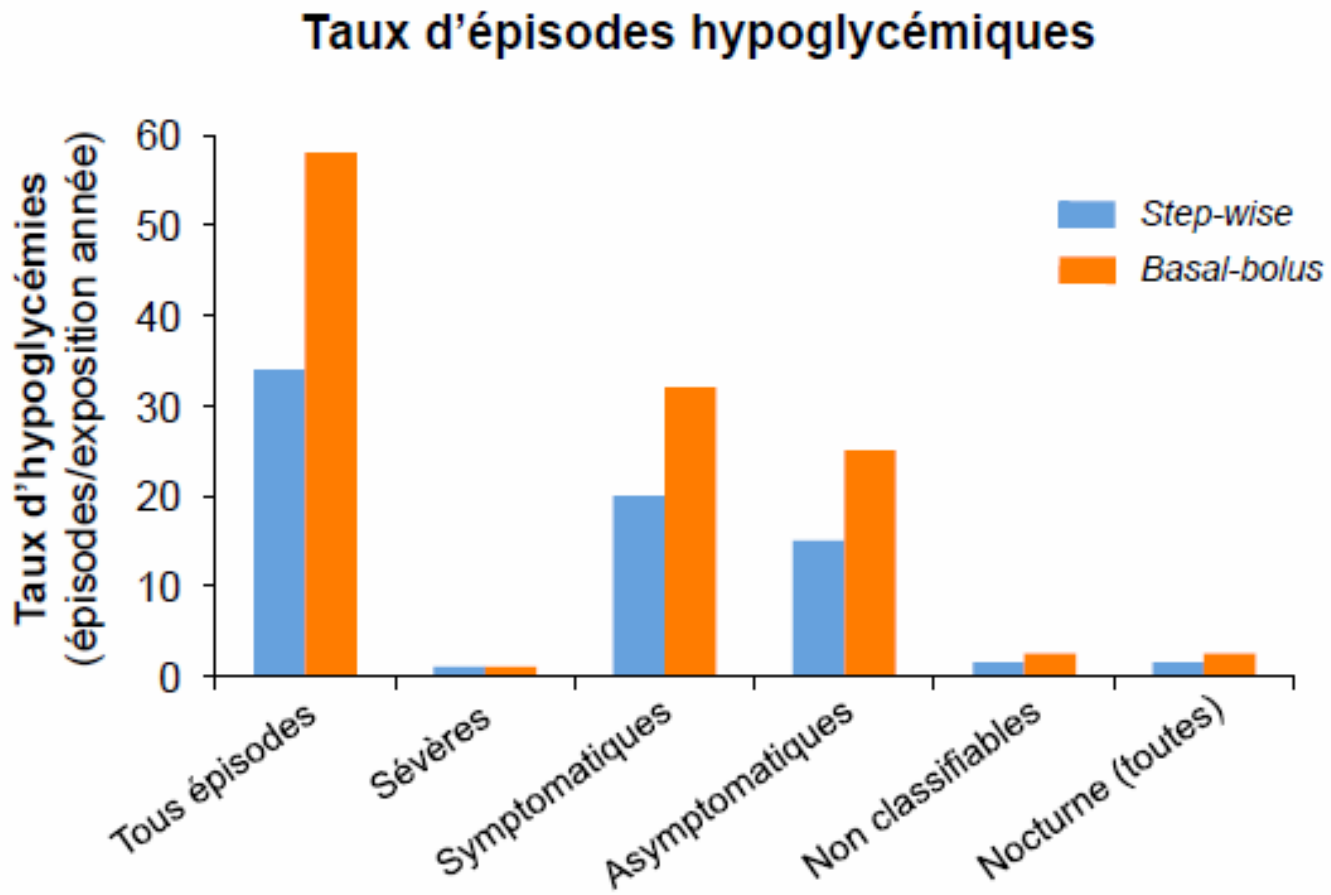
Évolution de l'HbA1c dans les 2 bras de l'étude entre l'inclusion et la 32e semaine



➔ **La non-infériorité a été démontrée avec des taux d'HbA1c comparables pour les 2 stratégies à la fin de l'étude**

20% (1 inj) 30%(2 inj) 50%(3 inj) à 34 semaines

Même poids en fin d'étude



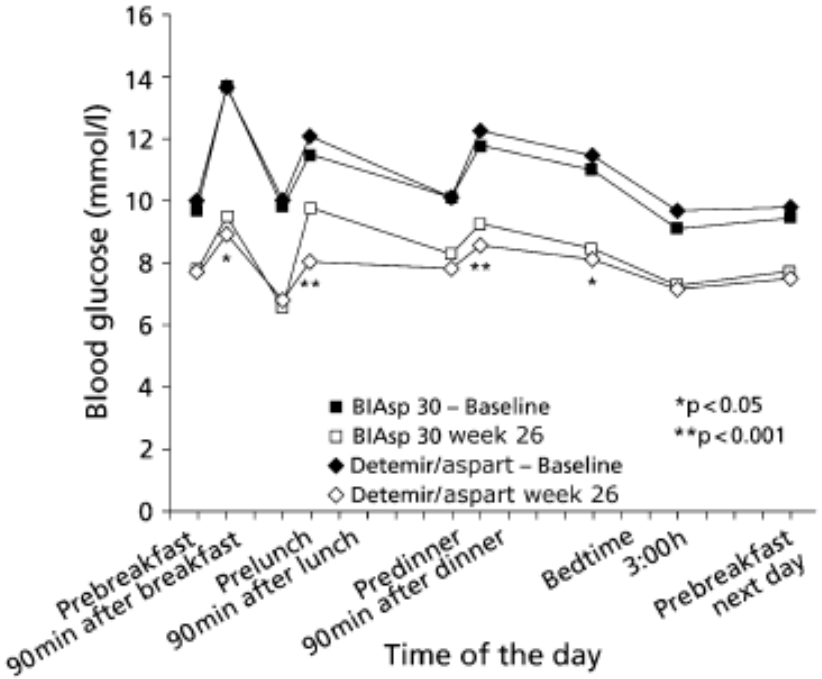
→ **Les patients du bras *step-wise* ont présenté significativement moins d'épisodes d'hypoglycémie tous types confondus par rapport au bras *basal-bolus***

Les hypoglycémies surviennent surtout au début en rapport avec la titration

Etude PREFER

Liebl daibetes Obesity Metab 2008

- 700 DT2 avec arrêt des ADO et insuline basale
- Detemir plus aspart (rapide) matin midi soir vs Premix 30/70 matin et soir
- 26 semaines
- 56% obtiennent une $HbA_{1C} \leq 7\%$



Basal Bolus

HbA_{1C} meilleur (p 0.005)

Plus d'hypos sévères

3 rapides vs 2 dans Premix

Garber 123 study: Premix le soir plus

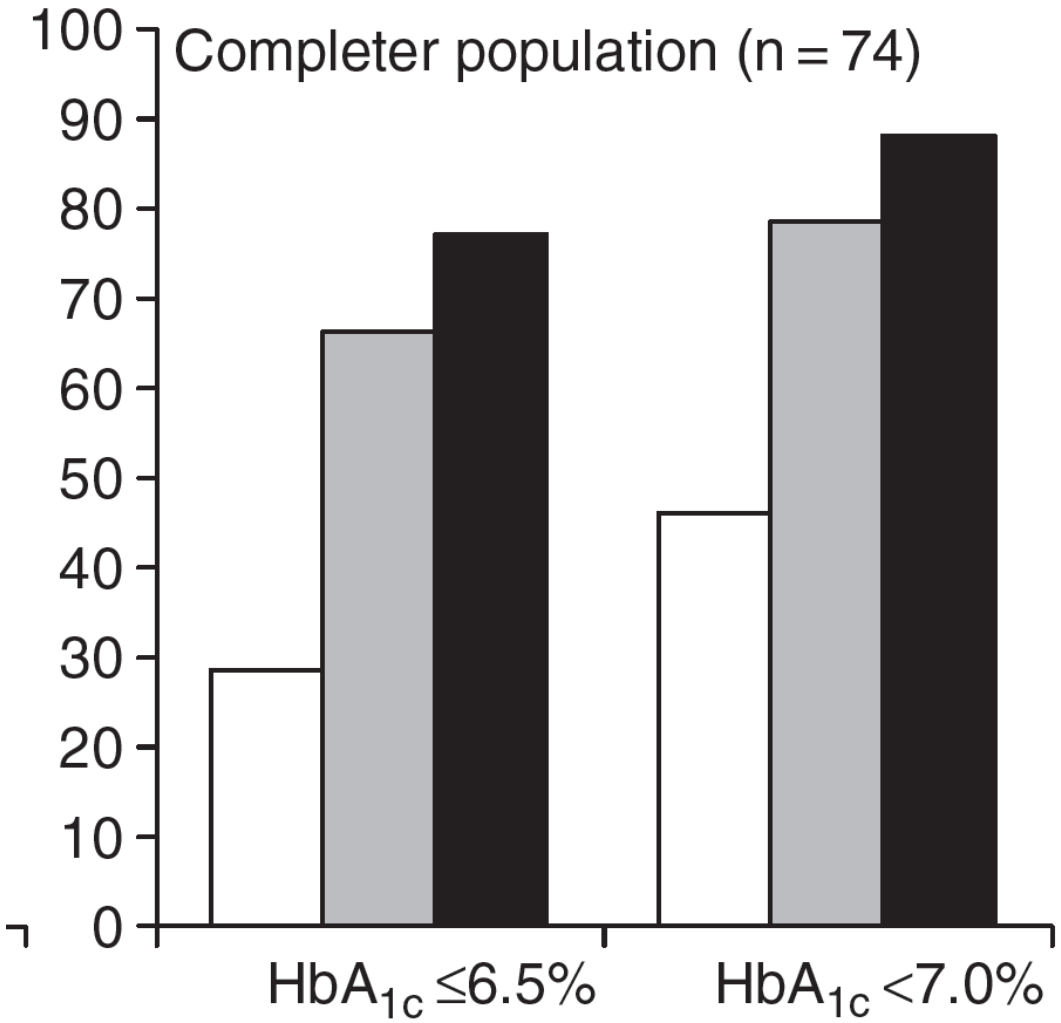
Diabète obesity and metab 2005

- 100 DT2 mal équilibrés, maintien des ADO et switch l'insuline x par Premix 30/70

  Objectif $HbA_{1C} \leq 6.5\%$
- Phase 1: Premix 30/70 soir 12u
- Phase 2: Premix 30/70 soir et matin (3 ou 6 u)
- Phase 3: Premix 30/70 soir et matin et midi (3 u)

Garber 123 study

Diabète obesity and metab 2005

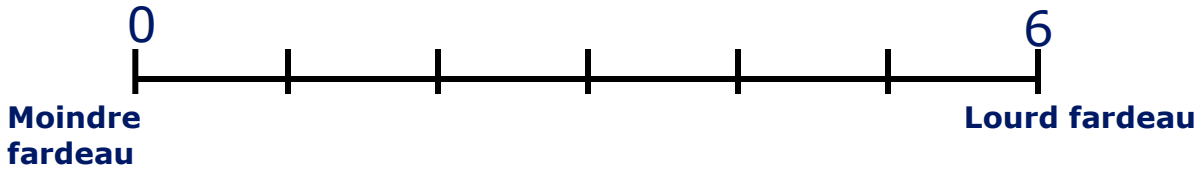


Doublement de l'efficacité dans un schéma 2 injection vs une injection

Peu de gain d'efficacité du passade de 2 à 3 injections

Le fardeau du traitement du DT2

n=1,653



- Traitement oral deux fois par jour 1.4
- Moderate diet 1.9
- Automesure periodique du glucose 2.2
- Automesure glycémique une fois par jour 2.3
- Insuline une fois par jour 3.5
- Combinaison insuline bedtime et traitment oral le jour 3.8
- Automesure continue des glycémies 3 fois par jour 3.9
- **Insuline deux fois par jour** 3.9
- Insuline deux fois par jour+ automesure glycémique 3 fois par jour 4.4
- **Insuline 3–4 fois par jour** 4.8

Vijan S. *J Gen Intern Med* 2005; 20:479-482

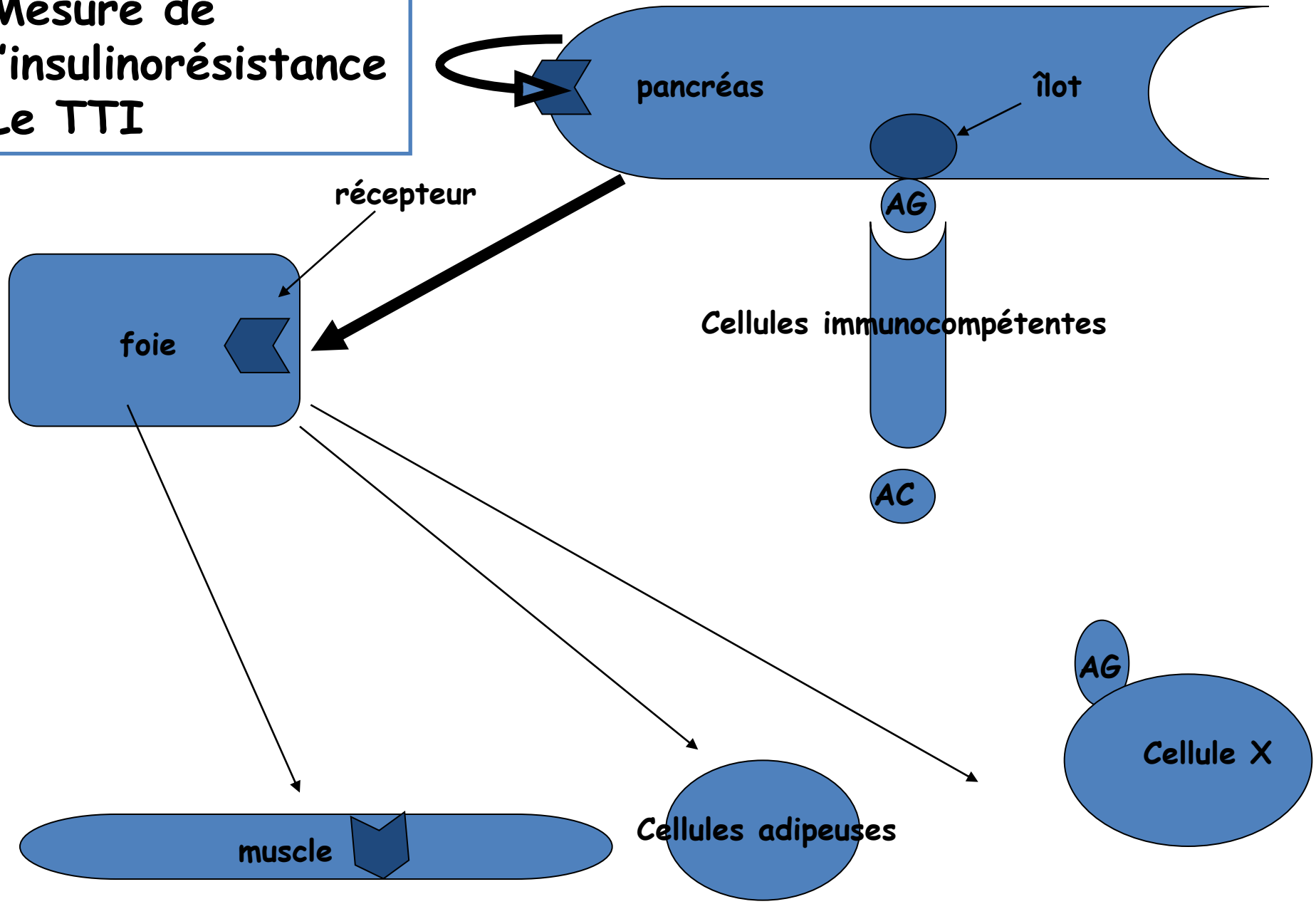
Conclusions 1

- L'insulinothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique du DT2 (recommandations), souvent avec ADO
- Si, débit de base seul : pas de supériorité selon les types d'insuline Detemir vs Glargine (étude King) ou autres
- Si, débit de base, plus rapide, 70% des DT2 nécessitent que deux rapides par jour (1-2-3)
- Si Premix plutôt 30/70 avec même la possibilité de Premix matin midi soir (Garber)
- Basal bolus vs 2 Premix : meilleures HbA_{1C} mais plus d'hypoglycémies.(PREFER et Rodbart)
- Lourdeur thérapeutique en fonction du nombre d'injections

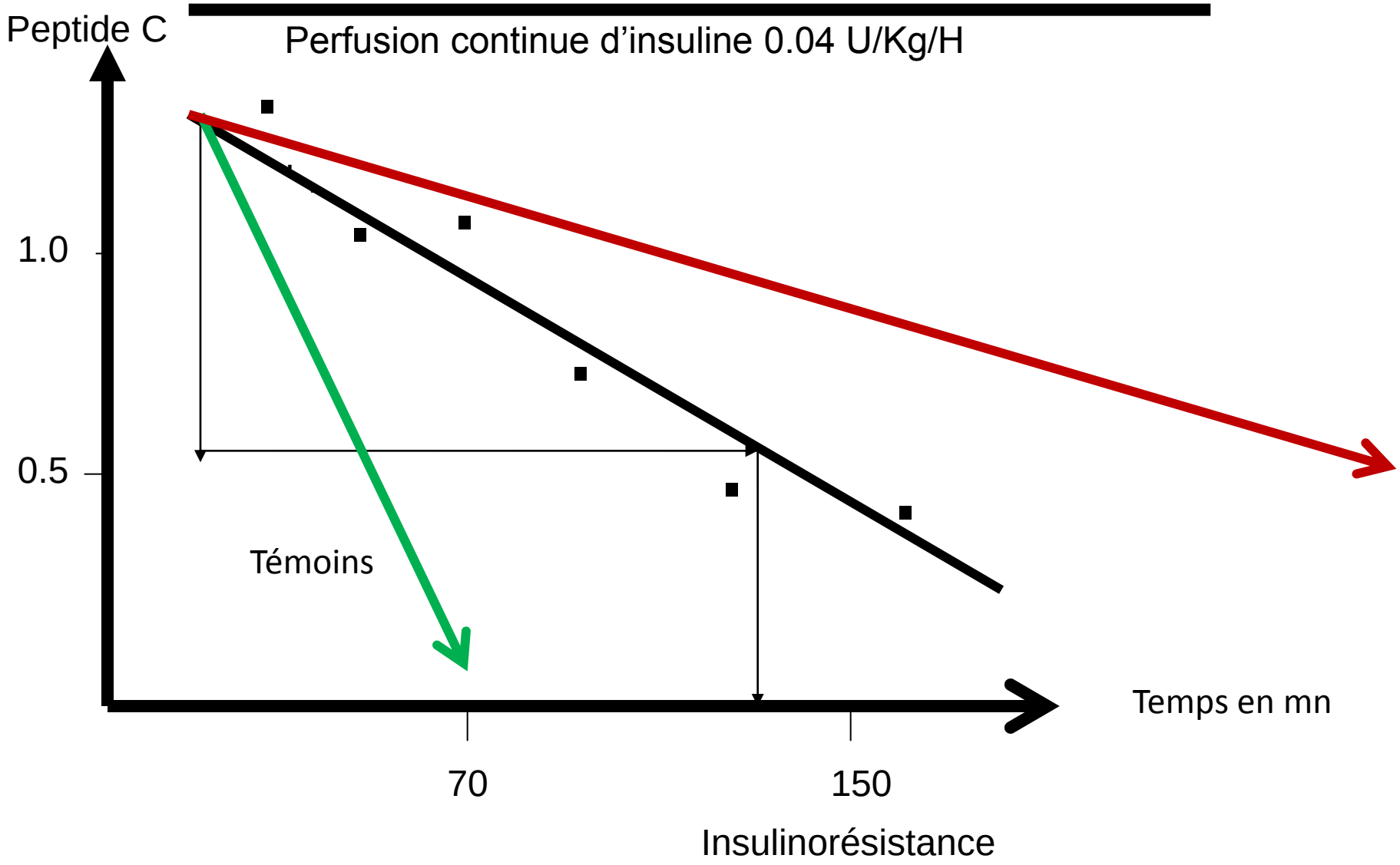
L’insulinorésistance dans le DT2
Titration et dose d’insuline /24h

- Comment définir la dose d’insuline initiale?
- Peut on prédire la dose d’insuline efficace à un an
  Rôle de l’insulinorésistance?

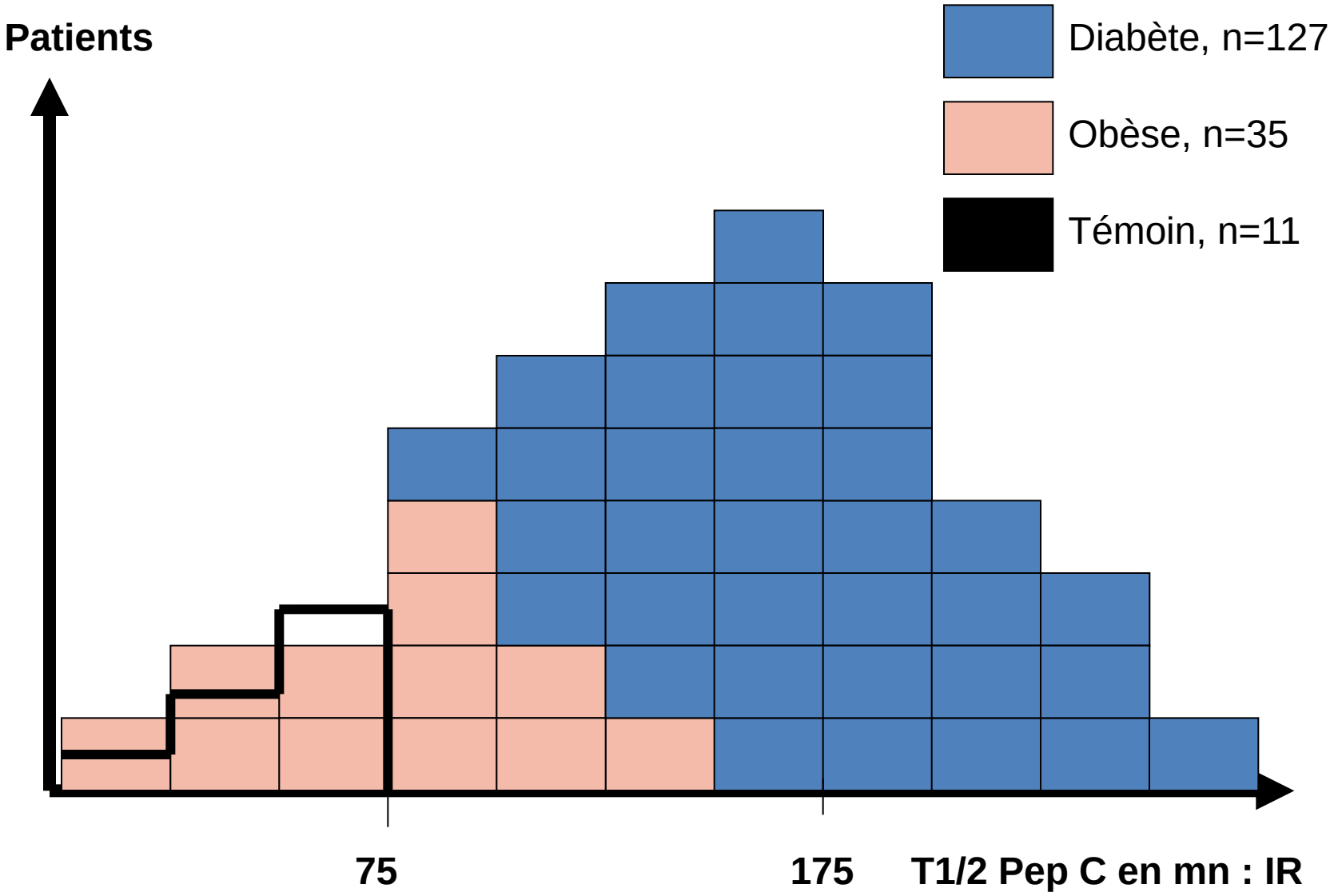
Mesure de l'insulinorésistance Le TTI



Test de tolérance à l'insuline



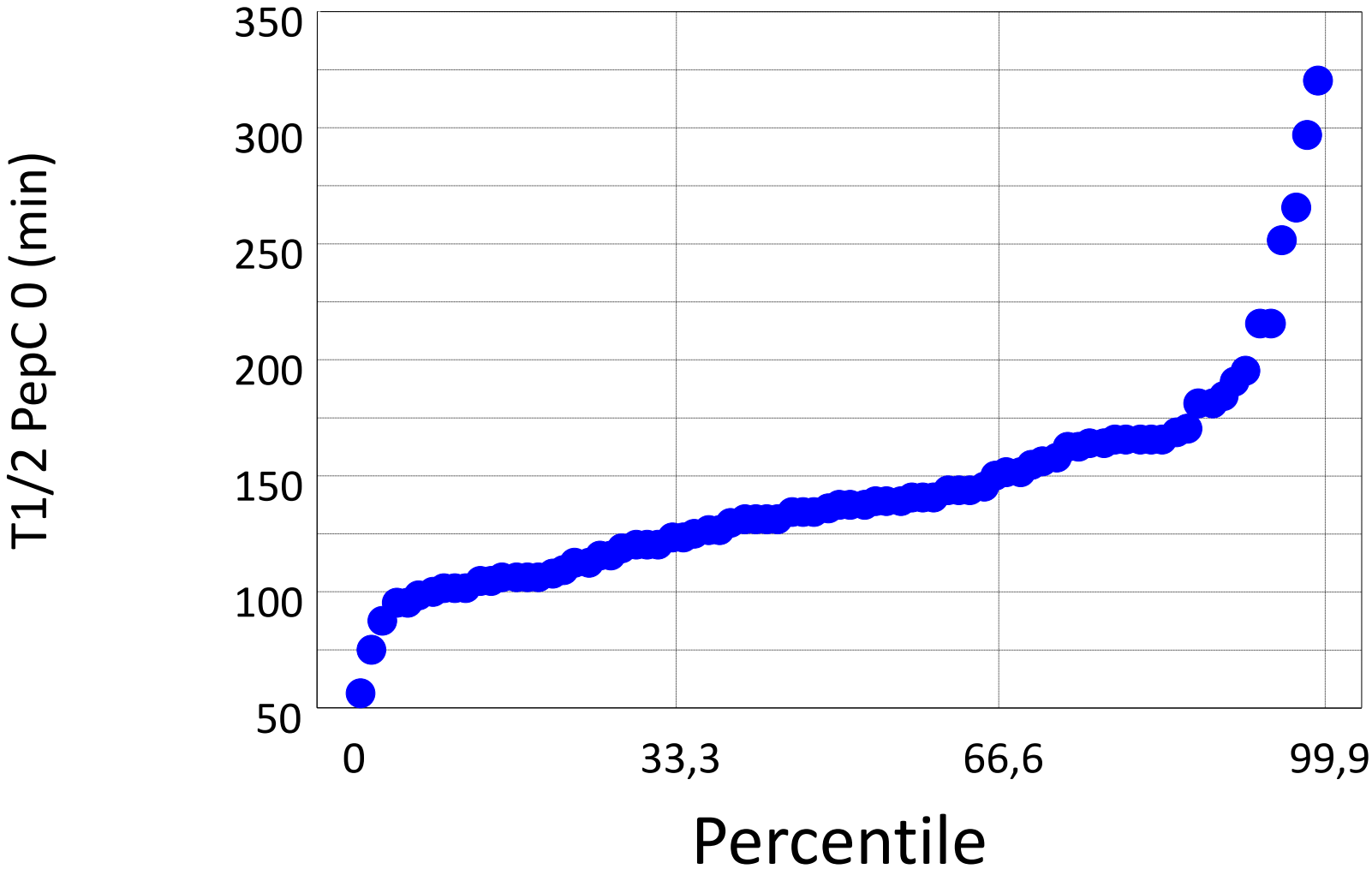
Insulinorésistance pancréatique



L'insulinorésistance dans le DT2
Titration et dose d'insuline /24h

- 100 DT2 entre 8,5 et 9.5% d' HbA_{1C}
- Sous ADO mais naïf d'insuline
- Evaluation de l'insulinorésistance par un test de tolérance à l'insuline (TTI)
- Traitement Premix 30 (Novomix 30)matin et soir
- Adjonction de Novorapid à midi si $HbA_{1C} > 7.5\%$
- Titration par téléphone toute les semaines

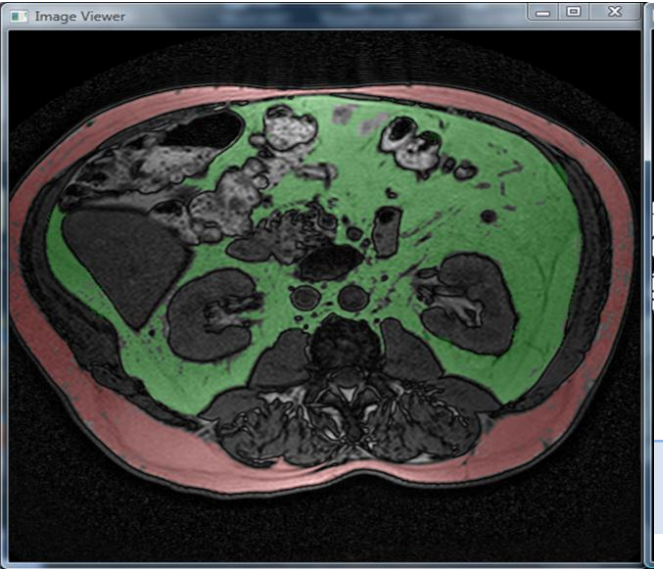
Distribution de fréquence des 100 patients DT2



Caractéristiques cliniques et biologiques des DT2 selon le Tertile T1/2 peptide C

	1er Tiercile	2ème Tiercile	3ème Tiercile
Temps (min)	112±2 [moins de 125]	138±2 [125-150]	190±11 [150 et plus]
UI insuline/j	**39 ± 5**	**42 ± 4**	**71 ± 10*$**
Age (ans)	61 ± 2	63 ± 2	61 ± 2
DT2 (ans)	11 ± 2	13 ± 2	12 ± 2
Poids (kg)	77 ± 2	82 ± 3	81 ± 3
IMC	28,8 ± 0,8	28,6 ± 0,6	29,5 ± 0,9
HbA1c (%)	8,8 ± 0,3	9,0 ± 0,4	9,0 ± 0,3
Pep C (nmol/l)	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,1
Glycémie (g/l)	2,1 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1
PAS (mm Hg)	128 ± 7	133 ± 3	131 ± 3
PAD (mmHg)	72 ± 4	72 ± 2	76 ± 2
TG (nmol/l)	1,7 ± 0,2	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,3
TT (cm)	99 ± 3	101 ± 2	104 ± 3
TT/TH	0,95 ± 0,02	0,96 ± 0,02	1,00 ± 0,02

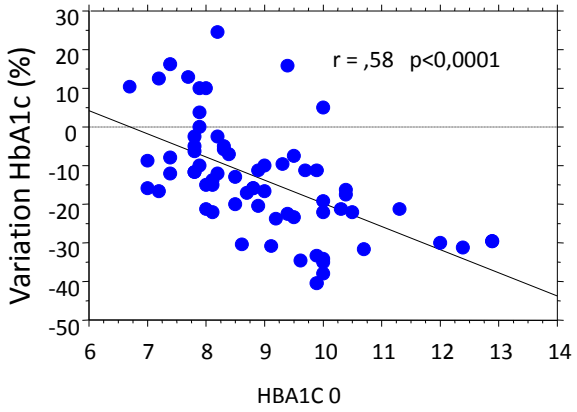
*$ P < 0,002 3ème vs 1er et 2ème Tercile



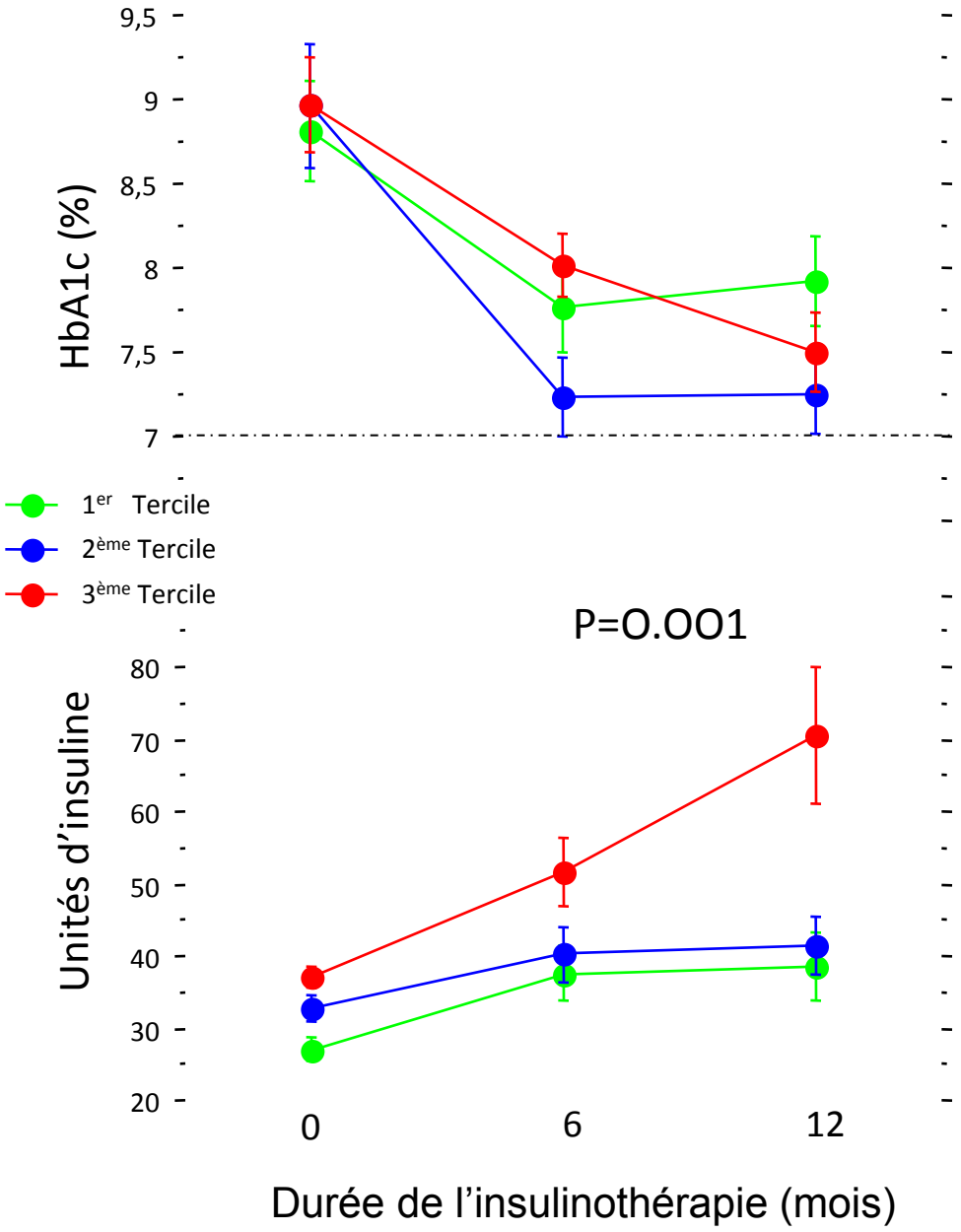
Quelle prise de poids ?

	Insulinothérapie		Δ	P
	Avant	Après		
HbA1c (%)	8,9±0,2	7,6±0,1	- 1,3	< 0,001
Poids (kg)	79±2	82±2	+ 3	< 0,001
Tour de Taille (cm)	101±2	104±2		P = 0,06
Tour de Hanche (cm)	105±2	106±2		ns
TT/TH	0,96±0,01	0,98±0,02		ns
TA Viscéral (cm^2)	**215±13**	**226±13**		**ns**
TA sous-cutané (cm^2)	**191±14**	**212±15**	**+ 20**	**<0,01**

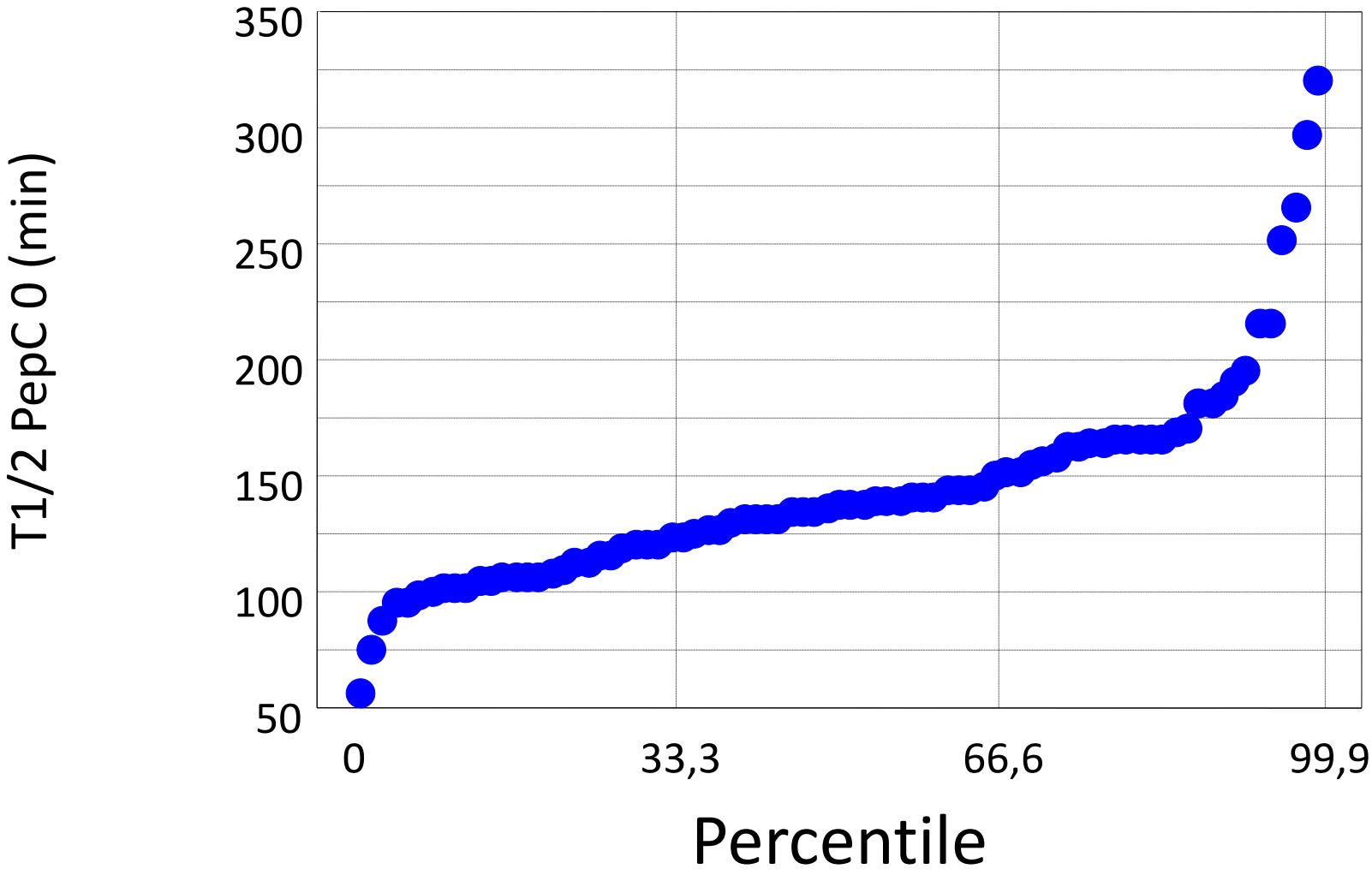
TT/TH = Tour de taille/tour de hanche



HbA_{1C} et dose d'insuline quotidienne par Tertiles T1/2 PepC



Distribution de fréquence des 100 patients DT2



Discussion sur le phénotypage

- Résultat 7.5%
- Instauration : deux Premix sans passer pas une basale
- Dose de départ entre 2x10 et 2x20 u/24h Novomix 30
- Dose finale corrélée à l'insulinorésistance par le TTI mais pas au pep C ou au test HOMA
- HbA_{1C} finale 70% de DT2 à 2 injections comme l'étude Garber
- Prise de poids + 3 kg mais graisse sous cutanée
- Insuline seule sans metformine (troubles digestifs)

Discussion générale

- Toutes les modalités de traitement insulinique dans le DT2 ont été étudiées: débit de base seul , Basal Bolus, Premix, ± ADO
- Résultats conflictuels sur la supériorité d'une stratégie: HbA_{1C} , hypos ,contrainte…
- Intérêt de l'évaluation de l'insulinorésistance (TTI) dans un schéma premix matin et soir pour

a) prédire la dose d'insuline à un an

b) définir la dose de départ

c) estimer le risque d'hypoglycémies

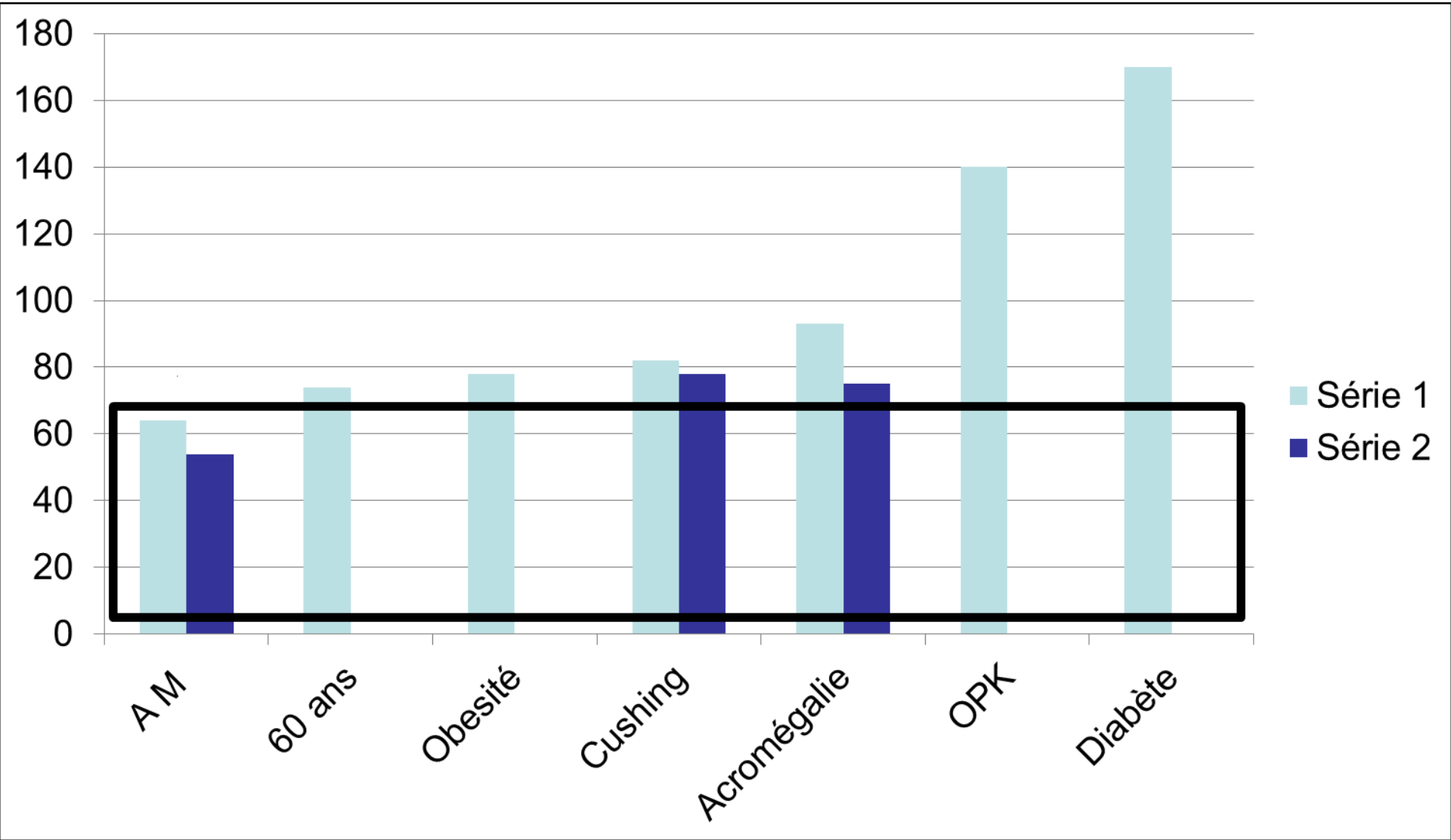
IMC:24 kg/m²

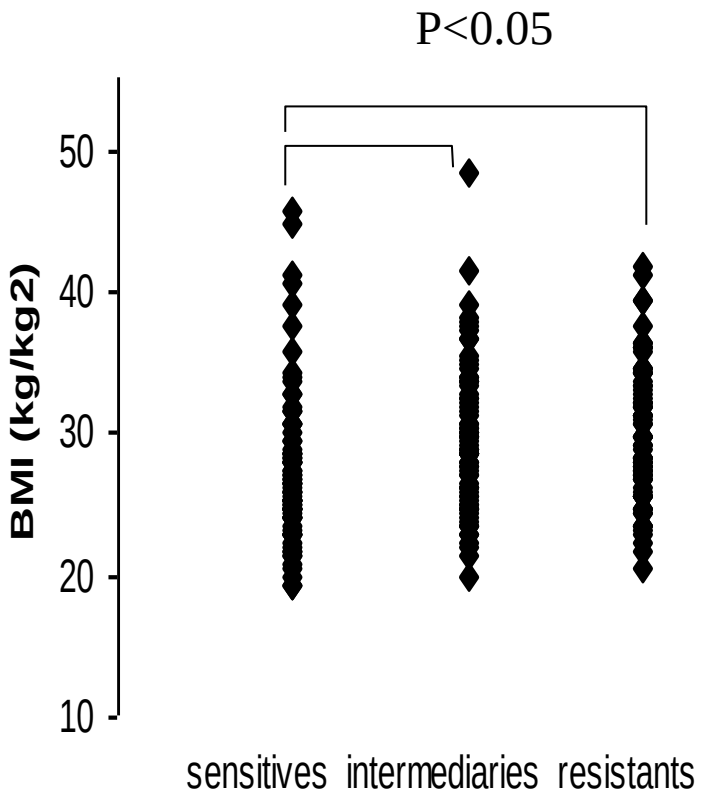
IMC:44 kg/m²

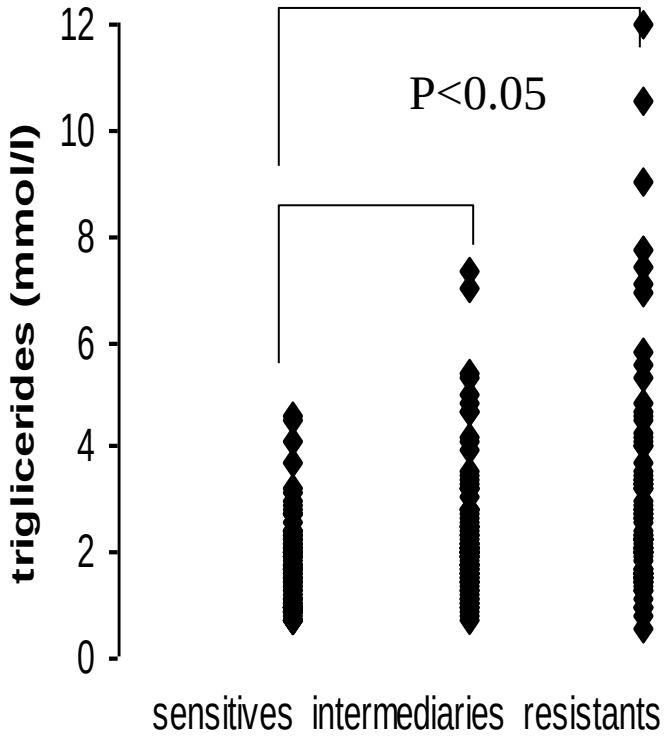
Quel est le plus insulinorésistant ?

Insulinorésistance comparée

T ½ Pep C




P<0.05
BMI (kg/kg2)
50
40
30
20
10
sensitives
intermediaries
resistants


P<0.05
triglicerides (mmol/l)
12
10
8
6
4
2
0
sensitives
intermediaries
resistants